

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diltiazem Farmoz, 180 mg, comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 180 mg de diltiazem, sob a forma de cloridrato de diltiazem.

Excipiente: lactose mono-hidratada- 218,4 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos brancos, oblongos, com ranhura numa das faces

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diltiazem Farmoz está indicado no tratamento de:

- Angina (angina pectoris) instável variante de Prinzmetal
- Angina crónica estável
- Hipertensão arterial

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia óptima depende da resposta terapêutica.

Dose geral para adultos e adolescentes:

Angina (Angina variante de Prinzmetal ou Angina pectoris crónica estável)

A dose inicial habitual é de 180 mg uma vez ao dia. A dosagem deverá ser ajustada em função da resposta terapêutica, após 7-14 dias de avaliação. Alguns doentes poderão necessitar de doses até 540 mg por dia.

Hipertensão arterial (HTA) em monoterapia ou em associação com outras classes de agentes anti-hipertensores

Em monoterapia a dose inicial é de 180 mg uma vez por dia.

O efeito hipotensor máximo é observado após 14 dias.

As doses de manutenção são habitualmente de 240-360 mg/dia, não devendo ultrapassar os 540 mg/ dia.

Pediatria

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do diltiazem em crianças.

Idoso

As dosagens para doentes idosos devem ser seleccionadas com precaução porque frequentemente podem ter diminuição da função renal, hepática e/ou cardíaca ou outras doenças concomitantes e múltiplas medicações associadas.

Insuficiência renal e hepática

Não existem indicações específicas para o ajuste da dose de diltiazem nestes doentes, no entanto, deve-se proceder a monitorização cuidadosa da dose de cloridrato de diltiazem. O diltiazem deve ser usado com cuidado nos doentes com lesão hepática porque foram referidos raramente casos de lesão hepática aguda provocada pelo diltiazem. Adicionalmente, a depuração sistémica e a semi-vida do diltiazem estão aumentados em doentes com cirrose hepática.

Modo e via de administração

Administração oral.

Deglutir os comprimidos com um pouco de água, sem os mastigar.

A administração do medicamento deve realizar-se, preferencialmente, antes das refeições.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes

Doença do nódulo sinusal, excepto na presença de um “pacemaker” ventricular funcional
Bloqueio auriculo-ventricular de 2º e 3º grau excepto na presença de um “pacemaker” ventricular funcional

Bradicardia grave (inferior a 40 batimentos por minuto)

Insuficiência ventricular esquerda com congestão pulmonar

Administração concomitante de uma perfusão de dantroleno (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve fazer-se uma vigilância cuidadosa aos doentes com função ventricular esquerda diminuída, bradicardia (risco de exacerbação) ou com bloqueio auriculo-ventricular de 1º grau detectado por electrocardiograma (risco de exacerbação e excepcionalmente, de bloqueio completo).

Em caso de anestesia geral, o anestesista deve ser informado de que o doente está a tomar diltiazem. A depressão da contractilidade cardíaca, condutividade e automatismo, assim como a dilatação vascular associada aos anestésicos podem ser potenciadas pelos bloqueadores dos canais de cálcio.

Poderá observar-se um aumento das concentrações plasmáticas de diltiazem nos indivíduos idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática. Deve ter-se uma atenção particular quanto às contra-indicações e precauções especiais de utilização e fazer-se vigilância cuidadosa, em particular da frequência cardíaca, no início do tratamento.

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio, como por exemplo o diltiazem, podem estar associados a alterações do humor, incluindo depressão.

Tal como os demais antagonistas dos canais de cálcio, o diltiazem possui um efeito inibitório da motilidade intestinal. Consequentemente deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de desenvolver uma obstrução intestinal. Os resíduos dos comprimidos das formulações de libertação prolongada de diltiazem podem passar para as fezes do doente; no entanto, esta ocorrência não se reveste de relevância clínica.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Utilização concomitante contra-indicada:

- Dantroleno (perfusão): no animal são frequentemente observados casos de fibrilhação ventricular mortal aquando da administração intravenosa concomitante de verapamilo e dantroleno. Portanto, a associação de um antagonista do cálcio com dantroleno é potencialmente perigosa (ver secção 4.3).

Utilizações concomitantes que requerem precaução:

- Lítio: risco de aumento da neurotoxicidade induzida pelo lítio.
- Derivados nitrados: aumento do efeito hipotensor e lipotímia (efeitos vasodilatadores aditivos). Em todos os doentes sob tratamento com antagonistas do cálcio, a prescrição de derivados nitrados só deverá ser feita em doses progressivamente crescentes.

- Teofilina: aumento dos níveis circulantes de teofilina.

- Alfa-antagonistas: aumento dos efeitos anti-hipertensivos.

O tratamento concomitante com alfa-antagonistas pode provocar ou agravar a hipotensão. A associação do diltiazem com um alfa-antagonista só deverá ser considerada sob estrita monitorização da pressão arterial.

- Amiodarona, digoxina: risco aumentado de bradicardia; impõe-se prudência no caso de associação com diltiazem, particularmente nos indivíduos idosos ou aquando da utilização de doses elevadas.

- Beta-bloqueantes: possibilidade de alterações do ritmo (bradicardia acentuada, paragem sinusal), de alterações da condução sino-auricular e auriculo-ventricular e falha cardíaca (efeito sinérgico).

Tal associação só se deve fazer sob cuidadosa vigilância clínica e monitorização electrocardiográfica, particularmente no início do tratamento.

- Outros agentes anti-arrítmicos: devido às propriedades anti-arrítmicas do diltiazem, a prescrição concomitante com outros agentes anti-arrítmicos não é recomendada (risco de aumento dos efeitos adversos cardíacos por efeito aditivo). Esta associação só deve ser utilizada sob vigilância clínica cuidadosa e monitorização electrocardiográfica.

- Carbamazepina: aumento dos níveis circulantes de carbamazepina. Recomenda-se o doseamento das concentrações plasmáticas de carbamazepina e, se necessário, um ajuste da dose.

- Rifampicina: risco de diminuição dos níveis plasmáticos de diltiazem após o início do tratamento com a rifampicina. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado quando se inicia ou interrompe o tratamento com rifampicina.

- Antagonistas dos receptores histaminérgicos H2 (cimetidina e ranitidina): aumento das concentrações plasmáticas de diltiazem. Os doentes normalmente sob tratamento com diltiazem devem ser cuidadosamente monitorizados quando iniciam ou param a terapêutica com os antagonistas dos receptores histaminérgicos H2. Pode ser necessário um ajuste da dose diária de diltiazem.

- Ciclosporina: aumento dos níveis circulantes de ciclosporina.

Recomenda-se a redução da dose de ciclosporina, a monitorização da função renal, o doseamento dos níveis circulantes de ciclosporina e o ajuste da dose durante a associação terapêutica e após a sua paragem.

Informações gerais a ter em consideração:

Devido aos potenciais efeitos aditivos, é necessário proceder à titulação da dose de forma cautelosa e cuidada, no caso dos doentes aos quais seja administrado diltiazem

concomitante com outros agentes que afectem a contractilidade e/ou a condução cardíacas.

O diltiazem é metabolizado pelo CYP3A4. Foi documentado um aumento moderado (inferior a 2 vezes) nas concentrações plasmáticas de diltiazem, nos casos de co-administração com um inibidor do CYP3A4 mais forte. O diltiazem é também um inibidor da isoforma CYP3A4. A co-administração com outros substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento da concentração plasmática de ambos os fármacos co-administrados. A co-administração de diltiazem com um indutor do CYP3A4 pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de diltiazem.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): O diltiazem provoca um aumento significativo das concentrações plasmáticas de midazolam e triazolam e prolonga as suas semi-vidas. Deve ter-se um cuidado particular quando se prescrevem benzodiazepinas de acção curta, metabolizadas pela via do CYP3A4 a doentes a utilizar diltiazem.

Corticosteróides (metilprednisolona): Inibição do metabolismo da metilprednisolona (CYP3A4) e inibição da glicoproteína-p. O doente deve ser monitorizado quando inicia o tratamento com metilprednisolona. Poderá ser necessário efectuar um ajuste da dose de metilprednisolona.

Estatinas: O diltiazem é um inibidor do CYP3A4 que tem demonstrado aumentar significativamente a AUC de algumas estatinas. O risco de miopatia e de rabdomiólise causadas por estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 pode ser aumentado com a utilização concomitante de diltiazem. Quando possível, deve utilizar-se concomitantemente com o diltiazem uma estatina que não seja metabolizada pelo CYP3A4, caso contrário torna-se necessário efectuar uma monitorização cuidadosa dos sinais e sintomas de uma potencial toxicidade associada às estatinas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Existem dados limitados relativos à utilização do diltiazem em mulheres grávidas. O diltiazem revelou toxicidade reprodutiva em algumas espécies animais (rato, ratinho, coelho). Consequentemente, não se recomenda a administração de diltiazem durante a gravidez, bem como a mulheres em idade fértil que não utilizem um método contraceptivo eficaz.

O diltiazem é excretado em baixas concentrações no leite materno. O aleitamento durante o tratamento com diltiazem deve ser evitado. No caso da administração de diltiazem ser considerada do ponto de vista clínico como essencial, deverá ser instituído um método alternativo de alimentação infantil.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderá estar alterada, com base nas reacções adversas descritas, i.e. tonturas (frequentes) e mal-estar (frequente). No entanto, não foram realizados estudos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis seguintes são classificados de acordo com a classe de frequência utilizada pelo CIOMS, quando aplicável: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático					Trombocitopenia
Perturbações do foro psiquiátrico			Nervosismo, insónia		Alterações de humor (incluindo depressão)
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas			Síndrome extrapiramidal
Cardiopatias		Bloqueio auriculo-ventricular (pode ser de 1º, 2º ou 3º grau; pode ocorrer bloqueio do ramo de condução), palpitações	Bradycardia		Bloqueio sinoauricular, insuficiência cardíaca congestiva
Vasculopatias		Afrontamentos	Hipotensão ortostática		Vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica)
Doenças gastrointestinais		Obstipação, dispepsia, dor gástrica,	Vómitos, diarreia	Boca seca	Hiperplasia gengival

		náuseas			
Afecções hepatobiliares			Aumento das enzimas hepáticas (aumento da AST, ALT, LDH, ALP)		Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema		Urticária	Fotossensibilização (incluindo queratose liquenóide em áreas expostas ao sol), edema angioneurótico, exantema, eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), sudação, dermatite exfoliativa, exantema pustular agudo generalizado, ocasionalmente eritema descamativo com ou sem febre
Doenças dos órgãos genitais e da mama					Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações locais de administração	Edema dos membros inferiores	Mal-estar			

4.9 Sobredosagem

O quadro clínico da intoxicação aguda pode incluir uma hipotensão muito marcada, podendo levar ao colapso, bradicardia sinusal com ou sem dissociação isorítmica, e alterações na condução aurículo-ventricular.

O tratamento, em meio hospitalar, incluirá lavagem gástrica e/ou diurese osmótica.

As perturbações da condução podem ser controladas através da utilização de "pacemaker" temporário.

Tratamentos correctores propostos: perfusão de atropina, vasopressores, agentes inotrópicos, glucagon e gluconato de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

3.2.4 – Aparelho cardiovascular. Antiarrítmicos. Bloqueadores da entrada do cálcio (classe IV).

3.4.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio.

3.5.1 – Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos, código ATC: C08D B01.

O cloridrato de diltiazem é um antagonista do cálcio.

A principal acção fisiológica do diltiazem é a inibição do influxo transmembranar dos iões extracelulares de cálcio através das membranas das células miocárdicas e vasculares da musculatura lisa, sem alterar as concentrações séricas de cálcio. Por esse motivo, o diltiazem inibe os processos contrácteis do músculo cardíaco e do músculo liso perivascular, induzindo a vasodilatação coronária e arterial sistémica.

O diltiazem tem efeitos inibitórios substanciais no sistema de condução cardíaco, diminuindo a velocidade de despolarização do nóculo sino-auricular com conseqüente redução (ligeira) da frequência cardíaca em repouso; atrasa a condução aurículo-ventricular e prolonga o período refractário. Deste modo, a redução da pressão arterial, que resulta do potente efeito vasodilatador do diltiazem, não é normalmente acompanhada de taquicardia reflexa.

O diltiazem não reduz o fluxo sanguíneo renal nem altera a filtração glomerular. A função renal pode mesmo ser melhorada em indivíduos possuindo uma disfunção associada a hipertensão.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O diltiazem é bem absorvido (cerca de 80%) no tracto gastrointestinal. Atinge a circulação sanguínea 30 minutos após administração oral.

O pico de concentração plasmática máxima é atingido 4 a 8 horas após administração oral, para as formulações de libertação prolongada.

A ingestão simultânea de alimentos não modifica significativamente a cinética do diltiazem.

De um modo geral, existe uma relação significativa entre a dose absorvida e a concentração plasmática, o que sugere a ausência de fenómeno de saturação.

As formulações de libertação prolongada proporcionam uma absorção prolongada do composto activo, conseguindo-se concentrações plasmáticas estáveis entre as 2 e as 14 horas após a administração.

Distribuição

A biodisponibilidade absoluta (comparativamente com a administração IV) é de 30 a 40%, devido ao efeito de primeira passagem hepática.

As concentrações plasmáticas necessárias para uma eficácia satisfatória encontram-se entre 70 e 200 ng/ml.

O diltiazem liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 70-85%, principalmente à albumina (35-40%).

Devido ao seu carácter lipofílico, o diltiazem distribui-se no líquido cefalorraquidiano e no leite materno. No leite materno a substância surge, aparentemente, em concentrações iguais às do sangue materno.

Biotransformação

O diltiazem é rápida e quase completamente metabolizado no fígado, por desacetilação, N-desmetilação e O-desmetilação em vários metabolitos activos e em, pelo menos, 5 inactivos. Estes metabolitos são detectáveis no plasma 30 minutos após administração.

Entre 10-35% da dose de diltiazem sofre metabolização a desacetildiltiazem, o qual possui entre 25 a 50% da actividade vasodilatadora coronária do diltiazem.

Excreção

Cerca de 2 a 4% da substância é excretada na urina, na forma não metabolizada. O restante é eliminado pela urina e bñlis, principalmente como metabolitos.

Nos idosos a semi-vida plasmática pode estar aumentada, mas nos indivíduos com insuficiēncia renal não sofre alteraçāo.

O diltiazem não é removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

A DL₅₀ do cloridrato de diltiazem após administração oral foi de: 415,0 - 740,0 mg/kg em ratinhos, 560,0 - 810,0 mg/kg em ratos, 360,0 mg/kg em macacos e superior a 50 mg/kg em cães. A dose letal aguda em humanos não é conhecida, mas concentrações sanguíneas superiores a 800 ng/ml não foram associadas a toxicidade.

Toxicidade sub-aguda e crónica

Estudos de toxicidade crónica oral realizados durante 6 meses em ratos e cães, com doses de 2, 10, 25 e 125 ou 5, 10 e 20 mg/kg/dia, respectivamente, mostraram que nos ratos, a dose máxima induziu 60% de mortalidade, mas os sobreviventes não apresentaram quaisquer alterações. Nos cães não se observou morte. Os efeitos tóxicos que apareceram nas fases iniciais do tratamento e desapareceram espontaneamente durante o tratamento incluíram: aumento transitório da TGP, aumento difuso dos hepatócitos, formação de corpos hialínicos, formação de vacúolos e infiltração gorda dos hepatócitos.

Avaliação da função reprodutora

Estudos de reprodução realizados em ratos machos e fêmeas com doses até 100 mg/kg/dia não mostraram sinais de diminuição da fertilidade.

Toxicidade embrionária, fetal e perinatal

Estudos em ratinhos, ratos e coelhos, com doses 5 a 10 vezes superiores à dose humana diária recomendada, resultaram em morte embrionária e fetal, anomalias no esqueleto, redução da taxa de sobrevivência neonatal e do peso à nascença. Adicionalmente, houve uma maior incidência de fetos mortos com doses 20 ou mais vezes superiores à dose humana recomendada. Não há estudos controlados e adequados em mulheres grávidas.

O diltiazem distribui-se no leite materno.

Mutagenicidade e Carcinogenicidade

Estudos in vitro em bactérias não mostraram sinais de mutagenicidade.

Não se observaram sinais de carcinogenicidade em estudos realizados em ratos e ratinhos com doses de diltiazem até 100 ou 30 mg/kg/dia, respectivamente, durante 24 ou 21 meses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Polimetacrilato,
Macrogol 6000 e
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em frascos de polietileno branco opaco, com tampa de PVC inviolável. Cada frasco contém 10, 30 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, n° 2

Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2063790 - 10 comprimidos de libertação prolongada, 180 mg, frasco de polietileno branco opaco com tampa de PVC inviolável

N.º de registo: 4540993 - 30 comprimidos de libertação prolongada, 180 mg, frasco de polietileno branco opaco com tampa de PVC inviolável

N.º de registo: 4541090 - 100 comprimidos de libertação prolongada, 180 mg, frasco de polietileno branco opaco com tampa de PVC inviolável

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

APROVADO EM 31-01-2011 INFARMED

Data da primeira autorização: 4 Fevereiro 1992
Data da última renovação: 4 Fevereiro 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO